

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES  
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum  
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum  
13. Februar 2003 (13.02.2003)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer  
WO 03/011263 A2

BEST AVAILABLE COPY

(51) Internationale Patentklassifikation<sup>7</sup>: A61K 31/00

SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG,  
US, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP02/08153

(22) Internationales Anmeldedatum:  
22. Juli 2002 (22.07.2002)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:  
101 35 494.0 20. Juli 2001 (20.07.2001) DE

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme  
von US): S.K. ENTERPRISE GMBH [DE/DE]; c/o CIM,  
Falkenried 88, 20251 Hamburg (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): KRAUSKOPF, Jobst  
[DE/DE]; Am Mühlenbach 5, 29576 Barum (DE). EL-  
STNER, Erich [DE/DE]; Wildmoosstrasse 18, 82194  
Gröbenzell (DE).

(74) Anwälte: HOFFMANN EITLE usw.; Arabellastrasse 4,  
81925 München (DE).

(81) Bestimmungsstaaten (national): AE, AG, AL, AM, AT,  
AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR,  
CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE,  
GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR,  
KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK,  
MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU,

(84) Bestimmungsstaaten (regional): ARIPO-Patent (GH,  
GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW),  
eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ,  
TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK,  
ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR),  
OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW,  
ML, MR, NE, SN, TD, TG).

**Erklärung gemäß Regel 4.17:**

— hinsichtlich der Berechtigung des Anmelders, ein Patent zu  
beantragen und zu erhalten (Regel 4.17 Ziffer ii) für die  
folgenden Bestimmungsstaaten AE, AG, AL, AM, AT, AU,  
AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU,  
CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH,  
GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC,  
LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX,  
MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI,  
SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VN, YU, ZA,  
ZM, ZW. ARIPO-Patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD,  
SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY,  
KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE,  
CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL,  
PT, SE, TR), OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA,  
GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG)

**Veröffentlicht:**

— ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu  
veröffentlichen nach Erhalt des Berichts

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen  
Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on  
Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe  
der PCT-Gazette verwiesen.

(54) Title: USE OF A LACTATE SALT FOR THE TREATMENT AND PROPHYLAXIS OF ATHEROSCLEROSIS

(54) Bezeichnung: VERWENDUNG EINES LACTATSALZES ZUR BEHANDLUNG UND PROPHYLAXE DER ATHEROS-  
KLEROSE

(57) Abstract: The use of a lactate metal salt, in particular an L-lactate, for the treatment of atherosclerosis and/or for the prophylaxis  
or treatment of diseases caused by atherosclerosis is disclosed.

(57) Zusammenfassung: Offenbart wird die Verwendung eines Metallsalzes von Lactat, insbesondere von L-Lactat, zur Behand-  
lung der Atherosklerose und/oder zur Prophylaxe oder Behandlung von durch Atherosklerose verursachten Krankheiten.

WO 03/011263 A2

## Verwendung eines Lactatsalzes zur Behandlung und Prophylaxe der Atherosklerose

### B E S C H R E I B U N G

#### Gebiet der Erfindung

Die vorliegende Erfindung betrifft die Verwendung eines Metallsalzes von Lactat zur Behandlung und Prophylaxe der Atherosklerose.

#### Hintergrund der Erfindung

Eine der bedeutsamsten und häufigsten Erkrankungen in der westlichen Welt ist die Atherosklerose, umgangssprachlich auch als Arterienverkalkung bekannt. Ihre Ätiopathogenese konnte noch nicht vollständig geklärt werden. So werden zahlreiche exogene und endogene Noxen bzw. Krankheiten für die Auslösung bzw. Förderung der Atherosklerose verantwortlich gemacht. Beispiele davon sind Hypertonie, Hyperlipidämie, Hyperfibrinogenämie, Diabetes mellitus, Toxine, Nicotin, Antigen-Antikörper-Komplexe, Entzündungen, usw. Ein erhöhter Lipidblutspiegel, insbesondere die Hypercholesterinämie, d.h. ein erhöhter Cholesterinblutspiegel ( $> 200 \text{ mg/dl}$ ), ist fraglos ein bedeutsamer Risikofaktor. Ein sinnvoller Ansatzpunkt für die Prophylaxe sowie in gewissem Umfang auch für die Therapie dieser Erkrankung und ihrer Folgen (Herzinfarkt, zerebrale und periphere Durchblutungsstörungen, u.a.) besteht bisher darin,

erhöhte Plasmalipidspiegel, insbesondere erhöhte Plasmacholesterinspiegel zu senken.

In gleicher Weise wie andere Arterien können auch die Koronararterie, und zwar vor allem die größeren Koronararterienäste, von einer Atherosklerose betroffen sein. Die Koronarsklerose, die zu einer Einengung der koronaren Strombahn oder durch zusätzlich Thrombenbildung zu teilweisem oder vollständigem Verschluß von Koronararterienästen führt ist die wichtigste Ursache der koronaren Herzkrankheit. Als Risikofaktoren sind gesichert: Rauchen, Übergewicht, Hypertonie, Hyperlipoproteinämie und Diabetes mellitus. Bei der Prophylaxe sind diese Faktoren zu berücksichtigen.

Als Plasmalipide kommen Neutralfette, Phospholipide, Cholesterin, Cholesterinester und freie Fettsäuren vor. Da Lipide wasserunlöslich sind, werden sie im Blut nicht in freier Form, sondern in Form sogenannter Lipoproteine, d.h. gebunden an Trägerproteine, transportiert. Die Lipoproteine werden unterteilt in Chylomikrone, Very-low-density-Lipoproteine (VLDL), Low-density-Lipoproteine (LDL), Intermediate-density-Lipoproteine (IDL) und High-density-Lipoproteine (HDL). Während die LDL als Hauptbestandteil Cholesterin aufweisen, besitzen die HDL einen besonders hohen Protein- und einen verhältnismäßig niederen Cholesteringehalt. Die HDL sind in der Lage, in Gefäßwände abgelagertes Cholesterin aufzunehmen und es an die IDL abzugeben.

Chylomikronen entstehen bei der Fettresorption in der Darmwand, gelangen dann auf dem Lymphweg ins Blut und geben nach Spaltung der Triglyceride durch die Lipoproteinlipase, den sog. Klärfaktor, Fettsäuren an das Fettgewebe (zur Speicherung) und an die Muskulatur (als Brennstoff) ab. Die verbleibenden Überreste (Remnants), die einen hohen Gehalt an Cholesterinestern aufweisen, werden nun an einen speziellen Rezeptor (Remnant-Rezeptor), der nur in Leberzellen vorkommt, gebunden und durch diesen in die Leberzelle eingeschleust. Das

in die Leberzelle aufgenommene Cholesterin wird einerseits in Gallensäuren umgewandelt, die dann mit der Galle in den Darm abgegeben werden, andererseits zusammen mit Apoproteinen, Phospholipiden und Triglyceriden in Form von VLDL wieder in den Kreislauf eingeschleust.

Die Aufgabe der vorliegenden Erfindung liegt nun darin, eine pharmazeutische Zusammensetzung bereitzustellen, die zur Behandlung und/oder Prophylaxe der Atherosklerose und/oder zur Prophylaxe oder Behandlung von durch Atherosklerose verursachten Krankheiten in der Lage ist.

### **Beschreibung der Erfindung**

Es wurde überraschend gefunden, daß die Verabreichung eines Metallsalzes von Lactat zu einer Verminderung des Atherosklerose führt.

Lactat ist das Salz der Milchsäure und existiert in der L-(+)-Form (rechtsdrehend), der D-(-)-Form und der DL-Form (Racemat). Als besonders vorteilhaft hat sich die Verwendung der L-Form erwiesen.

Nach intensiven und detaillierten Studien haben die Erfinder die Entdeckung gemacht, dass in der unmittelbaren Nachbarschaft von atherosklerotischen Ereignissen in den Blutgefäßen Lactat-Dehydrogenase von beschädigten Endothelzellen freigesetzt wird, wodurch Lactat in Pyruvat umgewandelt werden kann. Pyruvat als eine  $\alpha$ -Ketosäure ist in der Lage mit bestimmten Peroxiden zu reagieren, wodurch diese toxischen Verbindungen von der reaktiven Plattform entfernt und somit dem atherosklerotischen Mechanismus entzogen werden. Durch Gabe von Lactat als Metallsalz kann nun dieser Mechanismus verstärkt unterdrückt und das Atheroskleroserisiko verringert, bestenfalls vollständig unterdrückt werden.

Das gleich trifft auf die inflammatorischen Stellen zu: die Bildung von Hypochlorit aus Chlorid und Wasserstoffperoxid durch die Myeloperoxidase-Reaktion aktivierter neutrophiler Granulozyten ist ein gewebescheidender und -reizender Pfad. Die ionische Reaktion von Peroxid mit Pyruvat sollte ebenso dieses irritierende und toxische Potential dieser aktivierten Blutzellen ausschalten.

In einer weiteren Ausfuehrungsform wird das Metallsalz des Lactats als Alkalimetallsalz oder Erdalkalimetallsalz des Lactats, bevorzugt als Calcium-Lactat verwendet. Calcium ist dabei in der Lage, die ueber den enterohepatischen Kreislauf in den Darm gelangten Gallensauren zu binden. Dadurch wird der Ruecktransport in die Leber vermindert. Zum Aufrechterhalten des Gleichgewichts im enterohepatischen Kreislauf muess dadurch in der Leber vermehrt Cholesterin in Gallensaure umgewandelt werden. Es kommt zu einer Absenkung des Cholesteringehalts im Plasma. Somit wird neben der Einwirkung auf das Entstehen von sklerotischen Arterien gleichzeitig ein moeglicher Hauptverursacher fuer die Atherosklerose dem Koerper entzogen, was das Atherosklerose-Risiko noch weiter vermindert.

Calcium ist ein wichtiger Naehrstoff fuer normales Wachstum und Entwicklung. Es hilft bei der Regulierung der Zellfunktion und ist ein unverzichtbarer Strukturbaustein des Knochens. Da der Koerper Calcium nicht selbst herstellen kann, muss er es ueber die Ernaehrung aufnehmen. Etwa 25 bis 35 % des durch die Nahrung aufgenommenen Calciums werden im Darm, ueberwiegend im Zwoelffingerdarm und Leerdarm, absorbiert, die restlichen 65 bis 75 % des zugefuehrten Calciums werden nicht genutzt und somit ausgeschieden. Somit stehen etwa 2/3 bis 3/4 des aufgenommenen Calciums zum Binden der Gallensauren und somit zur Senkung des Cholesterinspiegels zur Verfuegung. Die absorbierte Menge fuehrt hingegen zur einer Verbesserung des Knochengeruests und somit Vorbeugung von Osteoporose.

Calcium-Lactat zeichnet sich durch eine gute Löslichkeit aus. Dadurch kann das Calcium besser absorbiert werden, was die positive Auswirkung auf das Knochengerüst erhöht. Dadurch wird zwar der Anteil der im Darm absolut zur Verfügung stehenden Calciummenge verringert, dem kann jedoch einfach durch Erhöhung der aufgenommenen Menge entgegengewirkt werden. Außerdem ist die Calciummenge im menschlichen Körper ein kontinuierlicher Ausgleich zwischen Absorption und Ausscheidung. Das vermehrt aufgenommene Calcium wird somit zum größten Teil wieder ausgeschieden und kann möglicherweise die Gallensäurenbindung und somit -ausscheidung durch Wirkung von innen noch verstärken.

In einer weiteren erfindungsgemäßen Ausführungsform hat sich eine Mikroverkapselung des Metallsalzes des Lactat bzw. einer daraus hergestellten pharmazeutischen Zusammensetzung als besonders vorteilhaft erwiesen. Die Mikroverkapselung kann z.B. wie in den Patent-Offenlegungsschriften DE 198 54 749 A1 und DE 100 08 880 A1 und dem Gebrauchsmuster DE 296 23 285 U1 beschrieben, erfolgen. Dabei wird das Lactatsalz zum Beispiel in einer Hülle aus einem Polysaccharid, wie z.B. Alginat, fest eingeschlossen. Damit der möglicherweise unverdauliche Hüllstoff eine Freisetzung des Lactats nicht verhindert und dadurch eine ernährungsphysiologische Nutzung durch den Organismus unmöglich macht kann eine verdauliche Komponente, wie z.B. Stärke der Umhüllung beigefügt werden. Durch geschickte Wahl und/oder Kombination der löslichen und unlöslichen Umhüllungskomponenten kann so die Abgabe des mikroverkapselten Lactatsalzes in verschiedenen Bereichen des Verdauungstrakts gezielt gesteuert werden. Eine abgestufte Freisetzung des Lactats im Darm, z.B. eine Freisetzung von 50 bis 80 Gew.-%, bevorzugt von 60 bis 70 Gew.-%, insbesondere von 62,5 Gew.-% des Lactats im Dünndarm, und eine Freisetzung von 20 bis 50 Gew.-%, bevorzugt von 30 bis 40 Gew.-%, insbesondere von 62,5 Gew.-% des Lactats im Dickdarm ist ein mögliche Art der gezielten Freisetzung. Ein weiterer vorteilhafter Effekt kann durch eine verlängerte Haltbarkeit durch Schutz der verkapselten Präparate z.B. vor Umwelteinflüssen erzielt werden.

Das Metallsalz des Lactats wird bevorzugt so dosiert, dass die tägliche Dosis zwischen 2,0 g und 6,0 g, bevorzugt zwischen 3,0 g und 5,0 g, am bevorzugtesten etwa 4,0 g Lactat beträgt. In Form des Calcium-Lactats ist die tägliche Dosis üblicherweise etwa 2,5 bis 7,0 g, bevorzugt zwischen 4,0 und 6,0 g, am bevorzugtesten 5,0 g.

Die Verabreichung geschieht vorteilhafterweise in Dosierungen von einmal bis sechsmal täglich, wobei eine vier- bis sechsmal tägliche Dosis bevorzugt ist. Das tatsächliche Dosisintervall und die Dosismenge hängt jedoch ab von Faktoren wie z.B. Alter, Gewicht, und/oder Geschlecht, die von Individuum zu Individuum variieren können. Insbesondere bei Schwangeren und stillenden ist eine erhöhte Einnahmemenge des Lactats vorteilhaft. Ein zusätzlicher vorteilhafter Einfluß kann sich z.B. auch durch Einnahme des Präparats kurz vor oder während der Mahlzeiten ergeben. Bei der Verabreichung des Lactatsalzes an Säuger im allgemeinen erfolgt die Dosierung ebenfalls in Abhängigkeit von Tierart und Gewicht.

Erfindungsgemäß kann das Metallsalz des Lactats verwendet werden zur Herstellung von Lebensmitteln, wie z.B. diätetischen Lebensmitteln und/oder Nahrungsergänzungsmitteln, wodurch diese die Eigenschaft erhalten, daß sie bei oraler Verabreichung eine Verringerung des Atherosklerose-Risikos bewirken können. In Form des Calcium-Lactats kann zusätzlich noch eine Absenkung des Cholesterinsgehalts bewirkt werden. Beispiele für derartige Lebensmittel sind mit dem Lactat angereicherte Milchprodukte oder Fruchtsäfte.

Ferner ist das Lactatsalz verwendbar zur Prophylaxe und/oder zur Behandlung von Krankheiten wie z.B. Osteoporose, Bluthochdruck, entzündlichen Vorgängen wie Arthritis, usw. bei Säugern, insbesondere beim Menschen. Bevorzugt ist die Prophylaxe bzw. Behandlung von koronaren Herzkrankheiten.

## P A T E N T A N S P R Ü C H E

1. Verwendung eines Metallsalzes von Lactat zur Herstellung einer pharmazeutischen Zusammensetzung zur Prophylaxe und/oder Behandlung von Atherosklerose und/oder zur Prophylaxe oder Behandlung von durch Atherosklerose verursachten Krankheiten.
2. Verwendung gemäß Anspruch 1, worin es sich bei dem Lactat um L-Lactat handelt.
3. Verwendung gemäß Anspruch 1 oder 2, worin das Metall ein Alkalimetall oder Erdalkalimetall ist.
4. Verwendung gemäß Anspruch 3, worin das Erdalkalimetall Calcium ist.
5. Verwendung gemäß Anspruch 4, worin die pharmazeutische Zusammensetzung zur gleichzeitigen Verbesserung des Knochengerüsts und/oder zur gleichzeitigen Prophylaxe und/oder Behandlung von Osteoporose dient.
6. Verwendung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 5, worin die Zusammensetzung mikroverkapselt ist.
7. Verwendung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 6, worin die Zusammensetzung zur oralen Gabe dient.
8. Verwendung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 7, worin die tägliche Dosis zwischen 2,0 g und 6,0 g, bevorzugt zwischen 3,0 g und 5,0 g, am bevorzugtesten 4,0 g Lactat beträgt.
9. Verwendung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 8, wobei die durch Atherosklerose verursachten Krankheiten koronare Herzkrankheiten sind.



10. Verwendung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 9, wobei die Zusammensetzung ferner Zusatzstoffe enthält, die zur Herstellung von Lebensmitteln, insbesondere diätetischen Lebensmitteln, oder Nahrungsergänzungsmitteln geeignet sind.
11. Verwendung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 10, wobei die Zusammensetzung ferner pharmazeutisch annehmbare Zusatzstoffe und/oder Trägermaterialien umfaßt.
12. Verwendung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 11, wobei die Zusammensetzung in fester Form als Lutschtablette, Pulver oder Granulat, oder in flüssiger Form als Sirup oder Saft vorliegt.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PC1/EP 03/08004

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER		
IPC 7	A61K31/19	A61K35/20 A61P1/00 A61P9/00 A61P43/00
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)		
IPC 7 A61K		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)		
EPO-Internal, WPI Data, PAJ, CHEM ABS Data, MEDLINE, EMBASE, BIOSIS		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	<p>DATABASE WPI Week 29 Derwent Publications Ltd., London, GB; AN 1997-311237 XP002257480 "Chromium, copper and manganese lactates and their productions and applications" &amp; CN 1 104 625 A (ZHIANG JINGCHUN), 5 July 1995 (1995-07-05) abstract</p> <p>---</p>	1-14
P,A	<p>WO 03 011263 A (ELSTNER ERICH ;KRAUSKOPF JOBST (DE); S K ENTPR GMBH (DE)) 13 February 2003 (2003-02-13) abstract claims 1-12</p> <p>---</p> <p>-/--</p>	1-14
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C. <input checked="" type="checkbox"/> Patent family members are listed in annex.		
* Special categories of cited documents : "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art. "Z" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search		Date of mailing of the international search report
13 October 2003		10/11/2003
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer  Taylor, G.M.

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No  
PCT/EP 03/08004

## C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P, A	WO 03 011309 A (ELSTNER ERICH ;KRAUSKOPF JOBST (DE); S K ENTPR GMBH (DE)) 13 February 2003 (2003-02-13) abstract claims 1-11	1-14

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 03/08004

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
CN 1104625	A	05-07-1995	NONE	
WO 03011263	A	13-02-2003	WO 03011263 A2	13-02-2003
WO 03011309	A	13-02-2003	DE 10135493 A1	30-01-2003
			WQ 03011309 A2	13-02-2003

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record**

**BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☒ FADED TEXT OR DRAWING
- ☒ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☐ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☒ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: \_\_\_\_\_

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.**